REPUBLIC OF YEMEN
21 September University Of
Medical & Applied Sciences
Faculty of pharmacy

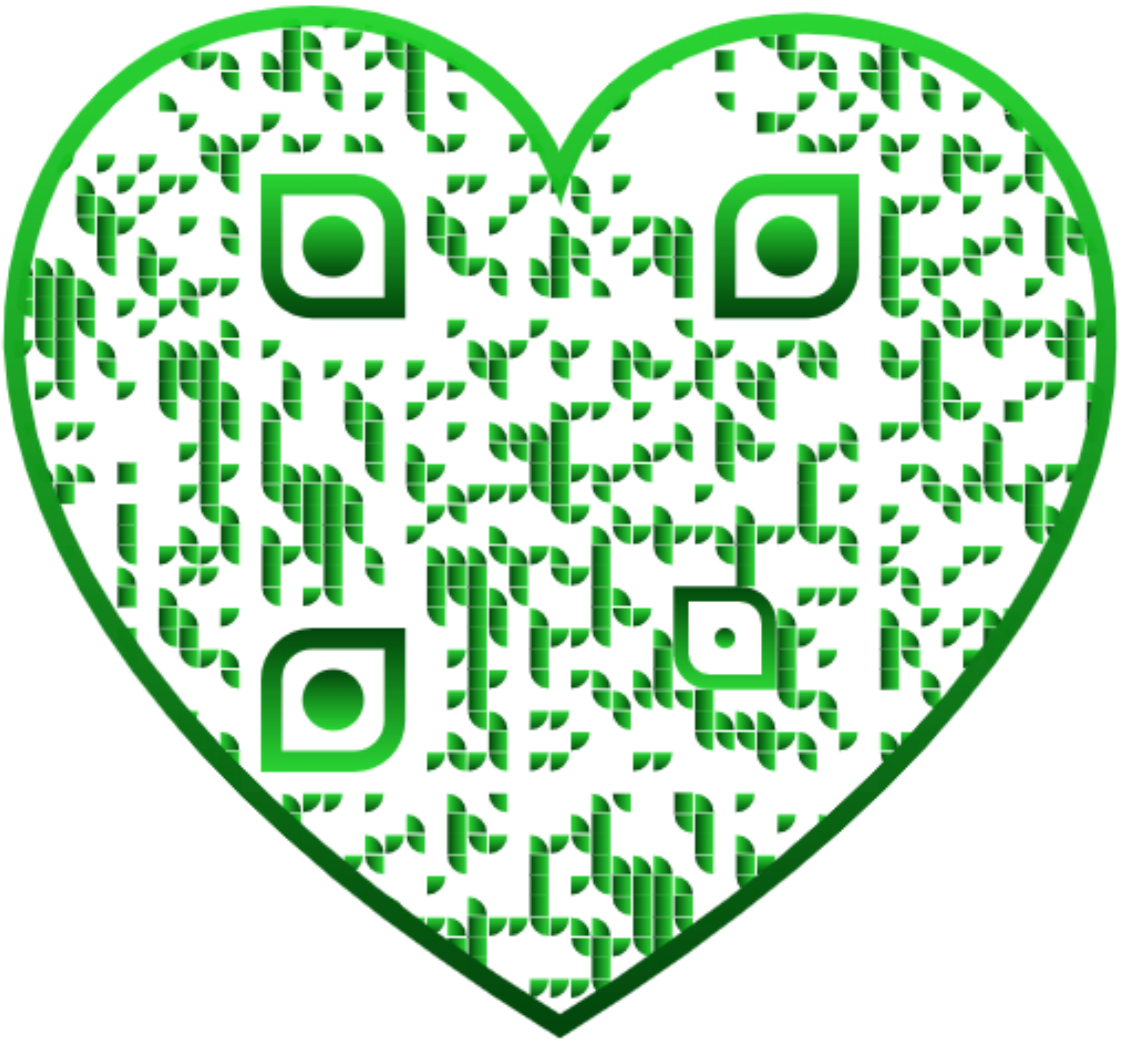
بسم الله الرحمن الرحيم

الجمهورية اليمنية
جامعة ٢١سبتمبر للعلوم الطبية والتطبيقية
كلية الصيدلة

اللجنة العلمية لكلية الصيدلة الدفعة الثانية

مـــلخـــــص لمـــادة : **الكيمياء الدوائية النظري من المحاضرة ١ وحتى ٦ الى نهاية المتابوليزم**

عمل طلاب المجموعة : **اللجنـــة العلمـــية**



المحاضره الاولى محاضره كيمياء دوائيه مع الدكتورمختار الغرافي

Pharmacists chemistry

هي عباره عن Health and professional

قبل ماندخل في تعريف الكيمياء الدوائيه نحن اخذنا سابقاً ان في الكيمياء نقدر ان نعرف ماهي المجموعات مثل البنزين قلنا انهnonpolarلايذوب وتلاقيه يعمل سرطان دم (leukemia) لو نلاحظ حلقة البنزين بشكل عام هي سام ولذالك لو نضيف HO للحلقه تصبح phenol يعني مطهر ولو نزيد نضيف كلورCL يصبح معقم ولو نزيد نضيف CH3 يصبح مركب ماده حافظه يقتل البكتيرياء ولو نزيد نضيف CH3 يصبح ديتول

وهذة هي التغيرات الكيميائيه تغير السم الى ادويه او الى ماده حافظه او الى ماده مطهر وهاكذا لو نجي نلاحظ من الذي خلي المركب مطهر الOH لو نشيلها من المركب يصبح المركب ولاله قيمه .. الOH هي المجموعه الوظيفيه المسؤلة على الفعاليهونسميها عندنا في الصيدله بلSAR(structural activity relationship)

وعندما نتكلم عن الPharmaceutical ... تعني ان نحن
نتعرف على الstructures
وعلى biomolecules
ونتكلم على SAR
ونتكلم ايضاً على مصطلحات الaganest والantiaganest
ونتكلم على المجموعات الوظيفيه

وعندما نتكلم على Chemistry نتكلم على structure affinity relationship
ونتكلم ايضاً عن ال structure _kinetics relationship

ونتكلم ايضاً عن safe and effective
ونتكلم على تحضيرات الادويه
وعرفنا سابقاً بان معظم الادويه تعتمد على الOH وعلى الNH

والكيمياء الدوائيه هي كيمياء المجموعات الوظيفيه وهي علاقات الكيمياء بفعالية الدواء وهي علاقة الكيمياء بالحركيه .

سؤال لماذا شركة الادويه كل فتره نزلة دواء جديد!!؟
1resistance
لان بعض المركبات تحصل لها مقاومة
2safty
تعني تقليل الside effects
3new diseases
ظهور امراض جديده

تعريف الDrugs
are chemical substances that are used to prevent or cure diseases in humans or animals
يعني يعرف بانه ماده كيميائيه تمنع الامراض يعني لوفيه نقص تزودة الى الطبيعي واذا فيه زيادة تقلله الى الحد الطبيعي ..

* والشركات تتنافس على ظهور ادوية تكون safty and effective

تعريف الpharmaceutical chemistry

وهي عباره عن:

Drug design and development and drug action and drug transport and drug delivery and targeting .. يعني تصميم الدواء وتطويره وتجربتة على حيوانات وبعدين نقله وبعين توزيعه وبعدين تهدف لهدف المستقبل receptor

ماهو ال target حق الدواء..

هو انزيم او receptor وهو بروتين يوجد في cell membraneويعمل داخل الخلية في الDNA

والانزيم نوعين intra او extracellular

ماهو تعريف الlead

وهو اول دواء يتم اكتشافه وطلعومنه ادوية حديثه زيه

نشتي نعرف الان كيف كصيادلة نلعب بدواء يكون الدواء له اعراض جانبيه متعبه نرجعه اقل اعراض جانبيه بحاجه اسمها Molecular modification

ماهو المنشط الذي بيتعاطوه الرياضيين ال cocaine

*لو نلاحظ ان منطقة البرازيل مشهوره بلل cocaine والcocaine يتكون من ١٧ كربونه و ٥ acceptor وdonar مافيش يكون ذوبانه في الماء قليل ويكون دخوله في الدماغ عالي وهو اصلاً مخدر موضعي يشتغل تحت وعندما يكون مخدر موضعي مالش علاقة بدماغ وطلعو منه ال procaine والlodacaine

قلك عندما تاخذ الcocaine اعشاب طبيه يدخل الى الدماغ ويعمل euphoria ويعمل ايضاً depression يعني لو الرياضي اخذ الcocaine اول شي عضلاته ولايحس بشي مخدر وعايش في euphoria النشوة ومايخليك تتحطم حتى وانت مهزوم والcocaine عيوبه انه يدخل CNS وعندما يدخل الدماغ يتعبك ولذالك قامو بتنقيص الكربون وطلعو دواء كربوناته قليله وبتالي يعدي الدماغ بشكل ضعيف وبعد ذالك قامو باضافة acceptor و donar واصبح procaine ولا يدخل الدماغ ويخدر تخدير موضعي تحت ومن مميزاته مايدخل الدماغ وسهولة تحضيره في المعمل

ولذالك استفدنا من الcocaine والcocaine هو الذي يسمى بلل lead compound واستخرج من نبته اسمها coca *جايت شركه وقالت ان الprocaine مخدر موضعي. فعملو ازاحة لل esterالمرتبط بلprocaine بواسطة ال amide لان الamide اكثر ثباتاً من الester وبكون الزوج الاكتروني موجود بشكل عام ضافو الHCL وعندما نضيف HCL للN ركزفي الشكل الكيميائي في الملزمه عندما نضيف ال HCL للN يرجع ملح يعني عد نضيف Hموجبه تروح مع الزوج الاكتروني ويفقد الاكترون والCL سالبه مع موجب يكونو ملح وعندما يكون ملح يكون الذوبانيه حق المركب عاليه واصبح دواء يعالج عدم انتضام ضربات القلب (Anti arrhythmic) واصبح اسمه procainamide

نعيد حولنا الدواء من cocaineالى procaine وايش الفرق بينهم

ان procaine يعتبر polar والcocaine يعتبر nonpolar

والprocaine لا يعدي الدماغ يعني مافيش CNS side effect

واصبح الدواءواكثر امان

وبعد ذالك رجعنه amideوضفنالها HCL ورجع ملح ويعالج الarrhythmic

يعني حولنه من تخدير موضعي الى antiarrhythmic واسمهprocainamide

الموضوع الثاني الmorphine

وقبل ماندخل في هاذا الموضوع .. تذكرو موضوع الopuimeاو الخشخاش حق اصحاب إب هههه

والmorphine يتكون من خمس حلقات
وهو pain killer ويستخدم في العمليات
ومن عيوبه لوزادة الجرعه يحصل respiratory depression ويموت الانسان
يعني عندما يجي الدواء ويمسك بلمستقبل واذا زادة الجرعه يدق لك الrespiratory ومات الانسان

ويعمل ايضاً addictionادمان لو استخدمته لاكثر من اسبوع يحصل ادمان

لو تلاحظ الشكل الكيميائي لل morphine انهو يتكون من خمس حلقات وتلاحظ ان في الحلقه الاولى OH وايضاً بلحلقة الثالثةOH لو نضيف acetylation(CH3COOH) في كل ال OH يعني جنب الOHالي بلحلقه الاولى والحلقة الثالثه فيصبح المركب هروين(heroin)

*اذاً ايش الفرق بين الهروين والمورفين الacetylation
ايهم اكثر دخول الدماغ طبعاً الهروين وكذالك يزدادالوزن حق الهروين بسبب زيادة درت الكربون

*فكيف يكون مفعول الهروين قلك عندما تاخذ الهروين ويوصل الى الكبد يقوم الكبد يشيل الacetyleويرجعه الى مورفينmorphine يعني من active الىinactive

الmorphine احنا قلنا ركز على الشكل الكيميائي حقه(الشكل الكيميائي موجود بالكتاب) عد تلاحظ ان في الحلقه الاولى OHطيب ضيف عليها CH3 يقلك الmorphine يقلب الى codeine لسعال ويعطي فوق ستة٦ سنوات للاطفال لاكن اذا زاوات جرعه ال codeineيقوم الكبد يزيل ال CH3وحوله الى morphine
الكلاب البوليسيه تذكرو كيف تتعرف على الهروين بسيط واعتقد ان الكل فهمها اثناء المحاضره

طرق اخذ الدواء وهذة اخذناها وشرحناهاا في الصيدلانيه المحاضره الثالثه
pharmacokinetics and Codynamics
طبعاً مفهومات اخذناهن كثير من قبل

ورح نذكر عند استخدامك لدواء عبر الفم اين بيروح
اول شي يتفكك وبعدين يذوب وبعدين يحصل امتصاص وبعدين يروح الى الكبد وبعدين يدخل الدم ويتوزع الى جميع الخلاياء وجز منه الى الكلى وبعدين يرجع الى الكبد وبعدين الى الكلى

Drug dissolution

Itis the solubility of the drug in the fluids of the GIT
ويعتمد على الاتـــــــــــــــي :
1particle size
وكلما زاد حجم الجزيات تقل الذوبانيه حق الدواء
2PH of the medium
الحمض في الحمض يكون اقل تاين اعلى امتصاص
وقاعده في قاعده يكون اقل تاين اعلى امتصاص
وقاعده مع حمض يكون اعلى تاين واقل امتصاص

الحصوات يقلك الدواء الحامضي مع حامضي حصوه الPHحق الكلى تكون ٦.٨ حامضيه ولو اعطينا دواء حامضي يترسب ويكون unionzedعاليه ويروح يترسب بلكلى وايش الحلى نزود الماء او ناخذ دواء قاعدي مثل الفوارات والماء عندما تشربها تحاول ان ترفع الPHحق الكلى من ٦ الى ٧ وتخليها متعادله عشان مايترسب الدواء الحامضي

Absorption

عندما يذوب الدوء يروح الcell membrane ولمايعدي الخليه يحدث لهabsorption

انواع الabsorption

1active transport or carrier mediated transport

عبرقناة وهذي قنوات لا تصلح الا لمركبات صغيره

2passive diffusion

وهذة من اعلى تركيز الى اقل تركيز

3convective absorption

اذا كان الدواء يشبه ناقل خلقه رب العالمين ينقله هذا عمله

ماهي العوامل التي توثر على

Simple diffusion
ionization
molecular weight
PH

ماعلاقة الPH بلSimple diffusion يقلك كل ماكان الدواء unionzed عاليه يعدي الcell membrane
واذا كان ionzed عاليه لايعدي من يعدي على ال cell membrane الادويه الionzedالغير المشحونcharged
اماذاكان الدواء lipophilic يعدي بكل بساطه وبعض ال polarيعدي لان معه وسيط

#الPH حق الفم ٦
والPHحق المعده وانت صايم ٢ وانته فاطر ٤
واستخدامات الادويه بعضهن اثناء الاكل والبعض بعد الاكل معتمد فيها على التاين

تخيل لو استخدمت دواء حمضي يكون في المعده حلو اقل تاين اكثر امتصاص هل كمية الزمن كافي لامتصاص الدواء في المعده لا لانهي بسرعه ربع ساعه او نص ساعه وبتالي بقية الدواء يروح الامعاء لاكن نلاحظ ان الادويه الحامضيه تمتص في المعده.

نجي بعدما يعدي الدواء الى الامعاء يدخل الى الكبد ويحدث له matabolism
بكميات كبيره جداً

لايحصل metabolism لثلاثه اشياء وهي كالتالي :
١-الدواء عندما يعدي على الكبد نلاحظ ان الانزيمات الموجوده بلكبد بكثره ولذالك لا تستطيع الكبد ان تعمل metabolismلكل الدواء ولاكن لجزء منها.
٢-كم بقاء فترة الدواء في الكبد دقائق قصيرة ولذالك لا يستطيع ان يعمل metabolism بوقت قصير
٣-الlipophilicity chemistry struction drug اشكال الدواء

وهذة الاشياء الثلاثه تخلي اbioavailability حق الادويه بعضها ١٠ وبعضها ٣٠ وبعضها ٧٠ وبعضها ٥٠

يعني فيه قواعد ... ليس كل الادويه يحدث لها ايض كامل ولاكن جز فقط
بسبب الشكل الكيميائي وكمية الانزيمات وفترت بقاء الدواء في الكبد

*بعدما وصل الدواء الى الكبد يدخل الى الدم يتوزع يروح الى كل مكان في الجسم
لاكن ماذا يلقا الدواء في الدم ترتبط في بروتينات

هل كل الادويه يحدث لها ارتبط بلبروتين لا.. وانما ادويه معينه فقط

*ماذا استفيد اذا الدواء ارتبط بلبروتين وماهو عيوبه؟

اول شي يحث للدواء بعد مايرتبط بلبروتين تزيد المده حقه الduration
يعني مميزاته انهو يعمل لدواء long duration ومن عيوبه drug drug intraction
يعني يحدث ازاحه يعني اذا فيه معك دوائين يرتبطو بلبروتين يحدث ازاحه

والناس الذي عندهم فشل كلوي يخرج الalbumin وعندما ينقص انتبه لدواء اذا اعطيت دواء اخر يرتبط بلالبيومين يحدث سميه

مواصفات الدوء لمايكون مرتبط مع البروتين

No metabolism &no excretion &No distribution

كاننا حجزنا الدواء

انوع البروتين في الدم

فيه الalbumin وهو قاعدي
والglycoprotein
واخـــــــــرى

بعدما وصل الدواء الى الدم وبعدما يحدث له توزيع اين يروح ؟
يروح الtargets وبعدها يروح يخزن في tissue ويوجد داخل الtissueيوجد الadepos tissue

ويوجد داخل الadepos tissue
دهون يعني كربونات وعندما يكون معي دواء يخزن في الدهون يكون له عيب انه يسبب سميه
مثـــــــلاً:
بعض الناس الذي يتعاطو دواءحبوب الشباب طبعاً يكون lipophilic
ويتكون من ١٩ كربونه تقريبلً

كيف يمتص :
١-تجي الbili تعمله ذوبانيه ويمتص على طول
٢-يروح يخزن في adepos tissue
ولكن الخطوره في البنات اكثر من الرجال لان لو استخدمته قبل الزواج مثلاً ب٤اشهر توقف ٤ اشهر وبعدين تتزوج وهكذا او انهاا تتزوج وتعمل لزوجها واقي وهكذا ويعني لو المراه حملة وهي بتستخدم هذا الدواء يضرب الجنين ويخرج وهو مشوه يعني يخرج غير طبيعي وقد يكون مصاب بلعمى
اما الرجل ممنوع انه ينقل دم لامراه حامل وهو بيستخدم هاذا الدواء ولو نقلت دم لامراه حامل رح يضرب الجنين ويخرج الطفل غير طبيعي وهاكذا

المحاضره الثانية كيمياء دوائيه مع الدكتورمختار الغرافي

تكلمنا سابقاً ان بعض الادويه يحدث لها تخزين في adepos tissue او مصل بالعضلات.

نجي نتكلام ع حاجه اهم: عرفنا دخول الدواء ووصوله الى الدم ويتوزع الى الخلايا ع حسب طبيعته وقد يحصل له تخزين في الadepos tissue

والان نجي الى الكلى عندما يدخل الدواءوالى الكلى يحصل له اذا كان حامضي او قاعدي ionisation وبعدين يحدث له excretion واذا كان الدواء يشبه شي خلقها رب العالمين يحدث له reabsorption

***مثلاً في بعض الادويه تشبه الuric acid وعندما تشبه الuric acid**
ايش يحصل يقلك بدل مايقوم الجسم يعيد ال uric يعيد الدواء

***او مثلاً ..الpropicillin يحدث له reabsorption**
ولو عطينه مع Ampecillin مع بعض يزيد تركيز ampecillin في الدم، يعني يعمل على زيادة ال reabsorption لل ampecillin. طيب وعلى اي اساس يتم ال reabsorption على اساس ال similarity التشابه

*** وهاذا يعني اذا في دواء يشبه حاجه في الجسم يحصل لها reabsorption اعاده امتصاص.**
واذا الدواء يشبه excration يشيلها الى البول.

وقد يحدث للادويه تاثيرات مثل

"Drug Drug interaction
عن طريق Blood.

" Drug Drug interaction
عن طريقMetabolism.

"Drug Drug interaction
عن طريقexcration.

" Drug food interaction
في الامعاء مع الاكل.

وفي absorption يحصل تداخل
وفي Bloodيحصل تداخل
وايضاً فيliver يحصل تداخل وفي الكلى يحصل تداخل
واشهر واكثر حاجه شيوعاً ال Drug drug intraction by metablsam

ولو تلاحظ ان في اي كتاب او مراجع عد تلاقي ادوية تعمل على تحفيز الmetablsam وفيه ادوية تعمل على تثبيط الmetablsam وعندما يكون الدواء يثبط انزيمات الكبد يحصل لدواء long and toxic ولذالك نحتاج نقص الجرعه.

وعندما يكون الدواء inducer يحفز الانزيمات الكبد ويحصل لدواء short ولذالك نحتاج ان نزود الجرعه
اي دواء يدخل الدماغ لازم يكون معه شروط ..

- اي دواء لازم يكون lipophilicity
واي دواء مااعنده lipophilicity مش دواء واي دواء ماعندوش كربونات مش هو دواء

يقلك ان الlipophilicity مسؤول عن

~absorption
~distribution
~metabolism
~excration
~toxicity
~protein bound
~storage in body
ولها اهميه كثيره باشيا اخر...

كيف يتم قياس لوق بي (log p)
مثلاً لو نحط زيت مع ماء وعندما اضيف دواء يتوزع لو عند الدواء كربونات عد يروح عند الزيت ولو الدواءوacceptor وdonar يروح عند الماء ولو الدواء وسط يروح في الزيت والماء
وعندما نعمل رج وبعدين نفصل الزيت عن الماء عد يكون الزيت داخله جز من الدواء والماء داخله جز من الدواء
وبعدين نروح عن طريق الUV السبكترفيتوميتر نقيس الى absorbance عد يعطيك تركيز وهاذا التركيز يطلع حاجه اسمها لوق لبي (log p)

log P
اذا كانت اقل من ٢ تكون polar لا يدخل CNS

واذا كانت اقل من ٥تكون nonpolar يعدي. يدخل CNS يعدي BBB

اذا كان logP واحد او نص يشتغل الامعاء المعده لايعدي الBBB

*اذا كان ٦--٧--٨هولا يكون زيت فازلين.

يعني حد logP من تحت ٥وما فوق ١.٩.

مثلاً لو اشتي اخدر واحد وعطية ether
يكون لوق بي (log p) حقه =٠.٩٨
اذا اعطيته ether لا يوثر ولا يخدر

ولكن لو نعطيه ال chloroform
يكون لوق بي (log p)حقه log p=1.9
اذا اعطيتهchloroform يتخدر

ولو نعطيه الHalothane
يكون لوق بي (log p)حقه 2.3= logP
هذا Halothane قوي جداً لتاخدير.

وفي المركبات الكيمائيه
#كل ما زودنا acceptor و douner يقل logP
#كل ما شلنا acceptor و douner يزيد logP

اذا وجت log P=0.4 ودخل لدماغ ، مخالف للقواعد. لانه يشبه حاجه خلقها رب العالمين مثل ال Dopiaحقه logP=0.5 يشبه حق الدماغ ويقدر يمر لدماغ

***الادويه التي تعدي الCNSمثل ادوية التخدير او النوم او القلق**
يكون لوق بي (log p) حقها تكون مابين ٢ الى ٥

وبعد هذا اخذ تصميم الادويه كيف تقلل logP او العكس تزويدها..

اذا كان logP اقل من ٢ يعالج في الامعاء المعده ولا يوثر ع الدماغ مثل الصداع.

اي دواء يعطى oral لديه خمس قواعد (٥-٥-٥٠٠-١٠-١٠)

-تكون الlogP اقل من ٥

-يكون donar (H) اقل من٥

-الوزن الجزئي حق الدواء اقل من٥٠٠ كيف اعرف الوزن الجزي
مثلاً حلقة البنزين تحتوي على ٦ ذرات كربون وايضاً ٦ ذرات هيدوجين
خلاص ٦ ×١٢ +٦ =٧٨
١٢ الوزن الجزي حق الكربون
واحلى وزن يكون من ٣٥٠___٤٠٠دلتون

-الacceptor تكون اقل من١٠

-الاخير singl bound وتسمئ Rotatablebont لا تزيد عن ١٠

لو زادة ال singl boun لا يمتص يخرج مع البراز.

المحاضره الثالثــة كيمياء دوائيه مع الدكتورمختار الغرافي

Drug absorption

كماقلنا ان الامتصاص ينقسم الى :
Active &passiv &convective

1-active transport or carrier mediated transport

عبرقانه ويكون similarity

2-passive diffusion

على حسب ال lipophilicity

3-convective absorption

يكون Small molecules of molecular radius less than 4 A
ويمر عبر قنوات

ماهي العوامل التي توثر على

Simple diffusion
-ionization
-molecular weight
-PH

ماعلاقة الPH بلSimple diffusion
يقلك كل ماكان الدواء unionzed عاليه يعدي الcell membrane
واذا كان ionzedعاليه لايعدي

من يعدي على ال cell membrane
الادويه الionzedالغير المشحونcharged

اماذاكان الدواء lipophilic يعدي بكل بساطه
وبعض ال polarيعدي لان معه وسيط

ماهي العوامل الماثرة على الامتصاص

1-patient Related factors:

يعني الامتصاص يعتمد على factors

-route of adminstration

IV>IM>SC>Oral>Skin

-absorbing surface

كلما زاد ال surface area كلمازاد الامتصاص وقد يكون فترة الدواء في المعدة قصيره
ولكن في الامعاء اطول والادوية الحامضية عد تلاحظ انها تمتص في المعده وماتبقي منها تمتص في الامعاء

-systemic circulation

كلما كان الشخص في حالة shock يلون حقه الblood supply قليل وتوزيع الدواءويكون قليل

-presence of other drugs

يعني دواء مع دواء اخر مثلاً ال adrenaline مع الprocaine يعملو vasoconstriction ويقللو الامتصاص
ويكون مفعولهم اعلى..

-specific factor

مثلاً vitaminB12 اذا نقص يسببanemia

2-Drug Related factors:
-lipid solubility

كلما كان الدواء high lipid كلماكان الامتصاص اعلى

-ionization

كلما كان الدواء Non ionized كلماكان الامتصاص اعلى

-valency

مثلاً الحديد الثنائي امتصاصة اعلى من الحديد الثلاثي

-nature

كلما كان الجزي حق الدواء صغيره كلما كان الامتصاص اعلى والعكس

-pharmaceutical preparation

يعني Solution>suspension>tablet
من حيث الامتصاص

-pH of the drug

كلما كان الدواء في وسط مناسب له كلما كان الامتصاص اعلى

العوامل الماثره على الbioavailability

1first pass metabolism :

يعني الدواء لما يعدي من الامعاء وبعدين الى الكبد وقلك لايحصل metabolism لثلاثه اشياء
١-الدواء عندما يعدي على الكبد نلاحظ ان الانزيمات الموجوده بلكبد بكثره ولذالك لا تستطيع الكبد ان تعمل metabolismلكل الدواء ولكن لجز منها
٢-كم بقاء فترة الدواء في الكبد دقائق قصيرة ولذالك لا يستطيع ان يعمل metabolism بوقت قصير

٣-الdrug struction chemistry lipophilicity اشكال الدواء

وهذة الاشياء الثلاثه تخلي ا bioavailability حق الادويه بعضها ١٠ وبعضها ٣٠ وبعضها ٧٠ وبعضها ٥٠

يعني فيه قواعد
ليس كل الادويه يحدث لها ايض كامل ولاكن جز فقط
بسبب الشكل الكيميائي وكمية الانزيمات وفترت بقاء الدواء في الكبد

2solubility of the drug:

كلماكان الدواء. Very high polar يكون poorly absorbed
وكلماكان الدواء very high lipid يكون poorly absorbed

يعني الvery hydrophilicمايذوب في cell membrane
وال very hydrophobic مايذوب في الماء

*بعدما وصل الدواء الى الكبد يدخل الى الدم يتوزع يروح الى كل مكان في الجسم
ويروح الدواء في الدم يرتبط في بروتينات

هل كل الادويه يحدث لها ارتبلط بلبروتين لا... وانما ادويه معينه فقط

*ماذا استفيد اذا الدواء ارتبط بلبروتين ؟
اول شي يحدث لدواء بعد مايرتبط بلبروتين تزيد المده حقه الduration
يعني مميزاته انهو يعمل لدواء long duration

لو نجي نتكلم عن الdistribution بشكل عام
مثلاً لو فيه شخص وزنه ٧٠kg هاذا الشخص يحتوي على ٤٢ لتر من الماء
وتتوزع في الجسم

-Extracellular :

يحتوي ١٥ لتر وتنقسم الى قسمين
٣لتر لل intravascular
و١٢ لتر للinterstitial

-Intracellilar :

وهذة تحتوي على ٢٧ لتر من الماء

يعني لازم الدواء يكون جزء polar عشان يذوب في ٤٢ لتر من الماء
وجزء يكون nonpolar عشان يذوب في cell membrane

اكثر الادويه ارتباطاً بلبروتين

الaspirin والwarfarin
ولماذا الاسبرين يزيح الwarfarin
لان الاسبرين حامضي كاربوكسيل
اما الwarfarin قاعديOH فينول
ولذالك الكربوكسيل اكبر حامضية من الفينول فيزيح الwarfarin من البروتين وباتالي يعمل سميه toxic

وماهي الادويه التي نخاف ان نعطيها مع الwarfarin
-aspirin&sulfonamides &chloramphinicol

والناس الذي عندهم فشل كلوي يخرج الalbumin وعندما ينقص انتبه لدواء اذا اعطيت دواء اخر يرتبط بلالبيومين يحدث سميه

مواصفات الدوء لهايكون مرتبط مع البروتين :
No metabolism &no excretion &No distribution
كاننا حجزنا الدواء

---

*انوع البروتين في الدم

فيه الalbumin وهو قاعدي ويرتبط مع ادوية حامضية
والglycoprotein
حامضي ويرتبطمع ادويه قاعديه
والlipoprotein
هذا متعادل واكثر بروتين في الدم تواجداً هوالalbumine
ويمثل ٥٠%من بروتين الدم

#Neutral fat

بعدما وصل الدواء الى الدم وبعدما يحدث له توزيع اين عديروح
يخزن في tissue ويوجد داخل الtissueيوجد الadepos tissue

ويوجد داخل الadepos tissue

دهون يعني كربونات
وعندما يكون معي دواء يخزن في الدهون يكون له عيب انهو يسبب سميه
مثلاً
بعض الناس الذي يتعاطو دواءحبوب الشباب طبعاً يكون lipophilic
ويتكون من ١٩ كربونه تقريباً

كيف يمتـــــــــص :
١-تجي الbili تعمله ذوبانيه ويمتص على طول
٢-يروح يخزن في adepos tissue
ولكن الخطوره في البنات اكثر من الرجال لان
لو استخدمته قبل الزواج مثلاً ب٤اشهر توقف ٤ اشهر وبعدين تتزوج وهاكذا او انهاا تتزوج وتعمل لزوجها واقي وهاكذا ويعني لو المراه حاملة وهي بتستخدم هذا الدواء يضرب الجنين ويخرج وهو مشوه يعني يخرج غير طبيعي وقد يكون مصاب بلمعى

***اما الرجل ممنوع انهو ينقل دم لامراه حامل وهو بيستخدم هاذا الدواء ولو نقلت دم لامراه حامل رح يضرب الجنين ويخرج الطفل غير طبيعي وهكذا**

وايضاً الفيتامينات ومشتقاتها تعتمد على الneutral fat
وبعدين يحدث له excretion#
اذاكان الدواء polar يخرج
واذا كان الدواء يشبه شي خلقها رب العالمين يحدث له reabsorption

***مثلاً في بعض الادويه تشبه الuric acid وعندما تشبه الuric acid**
ايش يحصل يقلك بدل مايقوم الجسم يعيد ال uric يعيد الدواء

***او مثلاً ..الpropicillin يحدث له reabsorption**
ولو عطيناه مع Ampecillin مع بعض يزيد تركيز ampecillin في الدم، يعني يعمل على زيادة ال reabsorption لل ampecillin. طيب وعلى اي اساس يتم ال reabsorption على اساس ال similarity التشابه
*** وهذا يعني اذا في دواء يشبه حاجه في الجسم يحصل لها reabsorption اعاده امتصاص.**
واذا الدواء يشبه excration يشيلها الى البول.

الذوبانية ionisation

الذوبانيه نوعين اما polarty او ionizationوالادوية الحامضة والقاعدية تلعب دور كبير في الفعالية
وتلعب دور كبير جداً في actionحق الدواء
ماذا نستفيد من التاين وهو Solubility

وبعدين absorption وبعدين brotein binding وبعدين elimination

والدواء الذي يعدي الcell membrane يكون unionised ويكون uncharg
وتكون lipid

حمض مع حمض يكون more lipid solubil
ويكون more uncharg
ويكون liss ionisetion
ويكون high absorption

وقاعدي مع قاعدي يكون more lipid solubil
ويكون more uncharg
ويكون liss ionisetion
ويكون high absorption

(dissociation constant (PKa

القانون درسنه بلتحليليه السنه الماضية
وينص على ان :
PKa=PH +log ionized/unionized

والPKa =-log ka
وال ka معامل التوازن

واغلب الادوية الحامضية والقاعدية معاها PKa واحنا عندنا الpH

متى يكون الpka حق الدواء يساوي pH
عندما يكون ٥٠/٥٠ وعد يطلع واحد والlog الواحد صفر وفي هاذا الحاله الpka يساوي pH

مثلاً معي دواء حقه الpka تساوي ٤ اين يكون ٥٠/٥٠
طبعاً في المعدة بعد الاكل
واذا كان الدواء حقه الpka تساوي ٨ اين يكون ٥٠/٥٠
طبعاً في الامعاء وهكذا

*** والان اين افضل عندما يكون التاين ٥٠ والغير متاين ٥٠ او التاين ٨٠ والغيرمتاين ٢٠**
في هذة الحاله يكون الافضل ال٥٠/٥٠

ولكن اين افضل عندما يكون ٥٠/٥٠
او المتاين ٢٠ والغير المتاين ٨٠
طبعاً يكون افضل المتاين ٢٠ والغير متاين ٨٠ ويكون حقه الامتصاص اعلى
لماذا ؟؟؟ يعني كلما كان البسط اعلى من المقام كلما كان الامتصاص اعلى

مثلاً الsalicylic acid يكون تاينه في المعده قليل ويكون pkaحقه ٢.٣
ويكون امتصاصه في المعدة تساوي ٥٢
وامتصاصه في الامعاء١٦ ولكن الQuinineهاذا قاعدي عد يكون الpkaحقه ٨.٤ وامتصاصه في المعدةصفر.
وامتصاصه في الامعاء ١٨

سوال كيف الدواء الحامضيه تمتص في الامعاء ؟؟
When part of unionized part is absorbed Some ionized forms converted intto unionized forms to restore aquilibrium

ماهي الlipophilicity

يقلك ان الlipophilicity مسؤول عن

~absorption
~distribution
~metabolism
~excration
~toxicity
~protein bound
~storage in body
ولها اهميه كثيره باشيا اخر...

ولو عندك دواء too lipophilic يكون الذوبانيه حقه ضعيفه وامتصاصه ضعيف وحقه المفعول مقبول

ولو فيه دواء too polar يكون الذوبانيه حقه في cell membraneضعيفه وامتصاصه ضعييف

بالنسبه للlog p شرحناه بالمحاضره الذي قبل وقلنا بان

كيف يتم قياس لوق بي (log p)؟؟؟

مثلاً لو نحط زيت مع ماء وعندما اضيف دواء يتوزع لو عند الدواء كربونات عد يروح عند الزيت ولو الدواءوacceptor وdonar يروح عند الماء ولو الدواء وسط يروح في الزيت والماء
وعندما نعمل رج وبعدين نفصل الزيت عن الماء عد يكون الزيت داخله جز من الدواء والماء داخله جز من الدواء
وبعدين نروح عن طريق الUV السبكترفيتوميتر نقيس الى absorbance عد يعطيك تركيز وهاذا التركيز يطلع حاجه اسمها لوق بي (log p)
log P
اذا كانت اقل من ٢ تكون polar لا يدخل CNS

واذا كانت اقل من ٥تكون nonpolar يعدي. يدخل CNS يعدي BBB

اذا كان logP واحد او نص يشتغل الامعاء المعده لايعدي الBBB

*اذا كان ٦--٧--٨هولا يكون زيت فازلين.

#يعني حد logP من تحت ٥وما فوق ١.٩.
#مثلاً لو اشتي اخدر واحد وعطية
ether يكون لق قلبي (log p) حقه =٠.٩٨
اذا اعطيته ether لا يوثر ولا يخدر

ولكن لو نعطيه ال chloroform
يكون لوق بي (log p)حقه log p=1.9
اذا اعطيتهchloroform يتخدر

ولو نعطيه الHalothane
يكون لوق بي (log p)حقه logP =2.3
هذا Halothane قوي جداً لتاخدير.

وفي المركبات الكيمائيه

#كل ما زودنا acceptor و douner يقل logP
#كل ما شلنا acceptor و douner يزيد logP

اذا وجت log P=0.4 ودخل لدماغ ، مخالف للقواعد. لانه يشبه حاجه خلقها رب العالمين مثل ال Dopiaحقه logP=0.5 يشبه حق الدماغ ويقدر يمر لدماغ

***الادويه التي تعدي الCNSمثل ادوية التخدير او النوم او القلق**
يكون الق قلبي (log p) حقها تكون مابين ٢ الى ٥

مثال
لو في معك حلقة بنزين والحلقه ذي مرتبطه بOوايضاً مرتبطة بN

واذا كانت الO مجاوره للN
هل عد يزداد الlog p اويقل

رح يزداد لان الO تسحب من الNالزوج الكتروني فيقل الacceptor

يعني بدل ماكان في حلقة البنزين ٢ acceptor اصبح واحد لماذا لان الاكسجين تسحب الزوج الكتروني من النيتروجين ..... مفهووووم يادكاترة

انتهت المحاضـــــرة الثالثة وان شاء الله نلتقي بالمحاضرة الرابعة

ونسأل من الله لنا ولكم الهداية والتوفيق والنجاح في مسيرتنا الطبية والعلمية
ولا تنسونا من خـــالص الدعاء

تلخيص وتدوين الطالب المبدع #هلال حمود زبعان
تنسيق وترتيب الطالب #زهير مرزوق الذاري
اللجنة العلمية لكلية الصيدلة الدفعة الثانية

تلخيص المحاضرة الرابعة (كيمياء دوائية)

Drug Receptor Interaction

Reversible
- Ionic bond.
- Ion-dipole.
- dipole-dipole.
- H. bond.
- Vander walls.

لو أشتي أكسر ١- حمض. ٢- قاعدة. ٣- لغير في شكل المستقبل.

Irreversible
- Covalent bond.
أدوية السرطان

لما أجي أصنع دواء يكون نفس ① الشكل ② نفس الحجم ③ الروابط الكيميائية، فإن الدواء حتماً يكون (agonist)، أما إذا إختلف بالحجم فإن الدواء يكون (antagonist) سواء بالطول أو بالعرض

الدواء الـ agonist يكون له: Efficacy & Affinity
بينما الـ antagonist معاه بس Affinity.

تنشيط - تنشط ⇐ تثبيط كيف؟!!
يعني عندما استخدم دواء (agonist) لفترة طويلة، تتوقف المستقبلات عن الإستجابة، يعني تعمل (Down regulation) يعني تقل الإستجابة، وذلك بتكوين فوسفات في القناة تمنع الدواء من المرور (العبور).

تثبيط - تنشيط ⇐ تنشيط كيف؟!!
يعني عندما استخدم دواء (antagonist) لمدة ١٥ يوم إلى 15 يوم فإن المستقبلات تزيد في الخلية، وهذا يسمى (tolerance).

⇦ أين توجد المستقبلات؟
١- في الإنشيم.
٢- في الأحماض النووية RNA & DNA.
٣- في الإنزيمات.

٩/

SSD ⇐ أدوية تشتغل على مستقبلات.
SNSD ⇐ أدوية لا تشتغل على مستقبلات.

كيف أعرف إن الدواء له (Potency) عالية؟!!
- له جرعة قليلة.

كما قلنا الدواء الـ (agonist) يكون:-
١- نفس الشكل
٢- نفس الحجم
٣- نفس الروابط الكيميائية وإضافة "لهذا!!"
٤- له نفس الإتجاه. The same oriantation.

* الدواء الـ (agonist) يجذب الجزء السالب من المستقبل، ويفتح القناة "!!"
تظل القنوات مفتوحة مادام الناقل موجود.

المحاضرة 5

كيمياء دوائية

الموضوع اليوم

metabolism

* ال metabolism يحدث في liver وبالكبد في خباياه عن جسيمات ويوجد فيه انزيمات (Microsomal enzymes)
هاذي الانزيمات تستعمل وتأخذ اكسجين وبتالي تقوم بعملية اكسدة
ومن أهم هاذي الانزيمات (Cytochrome P-450)

metabolism

Phase I — Phase II

- First Pass metabolism
1. oxidation
2. Reduction
3. Hydrolysis

- الدواء في phase I يتحول في خمس حالات
1. active → inactive
2. inactive → active
3. active → active
4. active → more active
5. active → toxic

- Second Pass metabolism
1. Conjugation

وهاذي تعني ربط الدواء بمركبات بروابط تساهمية.

- الدواء في Phase II يتحول حالة واحدة
1. active → inactive

ويكون more toxic

* الدواء لديه حالة اسمها Drug-Drug-intraction
وهي تعني تداخل الدواء مع دواء آخر
وقد يحدث هاذا التداخل في absorption Distribution Excretion metabolism
ولكن اغلب هاذي التداخلات تحدث في metabolism

* وال Drug-Drug intraction قسمها الى قسمين

1. Drug inducer
مثلاً لو شخص يستخدم دواء لعرض الضغط وشفنا يأخذه دواء آخر يزود تركيز الكبد فيرجع metabolism للدواء سريع
ويخرج ويقل مفعول الدواء الضغط عن الدواء الآخر عمل inducer
بمعنى ان الكبد هو الكل التداخل الدوائي
يعني لو تستخدمه دواء مع دواء آخر يعمل inducer يقلل duration
وبتالي عندما يقل duration تظهر تزود الجرعة.

2. Drug inhibitors
مثلاً لو شخص استخدم دواء لضغط مع دواء آخر يعمل inhibitors
عوضاً ان الكبد وبتالي عديقل تركيز الكبد وبتالي duration تكون تحديداً هبوط الضغط
يسبب ان الدواء يزيد من التأثير وايضاً عديزيد duration

(2)

* خلونا نزيد نتكلم عن موضوع Drug Drug interaction

① في بعض الناس بيشربوا خمر (alcohol) وياخذ دواء لعوض الضغط
فمعروف ان الخمر بعمل كانزيمات الكبد تزيد تخرجان الكبد فيقل مفعول دواء الضغط ولو كان ياخذ دواء لعوض السكر نفس الشي يقل المفعول
* فإيا دواء بيستخدم مع الخمر يقل مفعوله .

② بعض البنات المتزوجات تدخن و التدخين يعمل كانزيمات الكبد inducer وعندما تستخدم حبوب منع الحمل وهي تدخن فيقل المفعول الدواء وتحمل .
ولذا الدواء مصنوع اي اشي تدخن وتستخدم ادوية منع الحمل oral كان التدخين يرفع انزيمات الكبد فيكسر الدواء المانع الحمل فتصبح لمرة وحدة ولا كان اخذة دواء الدماء .

* توجد طريقتين

phase I metabolism

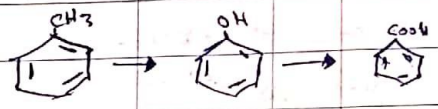
Hydrolysis & Reduction & oxidation

وحكينا بالنوعين بس عن oxidation بس مسوف شرح كل واحد بتفاصيل

(1) oxidation.

(A) oxidation of aliphatic

مثال



عندما يجي CYP-450 يتفاعل مع CH_3 هو اصل
فيحصل على الحلقة البنزين تحويل الى الكحول alcohol
وبعد ذالك تتحول الى aldehydes وبعد ذالك تتحول الى كربوكسيليك اسيد (acid)

- واين اوفر اكسدة الـ aldehydes او acid كان فيه donor و acceptor وكذالك متاوفر

- وفيه عندك عدة حالات كاكسدة الكبات aliphatic
① يتحول المركب الى كحول والكحول يحدث له excretion
② واذا كان الكحول كبير زيادة فانه يخرج عن طريق phase II

* والذي يهمنا في metabolism كدراسة دوائية
① method
① oxidation
② enzymes (CYP-450)
③ metabolite
النتائج

(B) oxidation of aromatic rings

كما درسنا سابقاً كان في فلجنرج وبدين لتعويض OH وقت لا يمكن ان تضيف اي حاجة سابقة على الحلقة كانفي ١ هيدروجين سابقة وقت تعمل عملية الاستبدال

* الـ CYP-450 تستطيع انه تدخل الأكسجين (O) على الحلقة؟! صعب جداً.

ولكن الـ (CYP-450) يستطيع انه يدخل الأكسجين (O) على الحلقة

مثلاً لو فيه حلقة بنزين مرتبطة بدواء (R) عندما يدخل جسمك

وعندما يحصل Metabolism فيجي الـ (CYP-450)

يقوم يكسر الدبل حق الحلقة ويحط لها (O) فتصبح اسمها

(Epoxide) يعني الـ (CYP-450) يحتفن الحلقة ويعطيها الأكسجين (O)

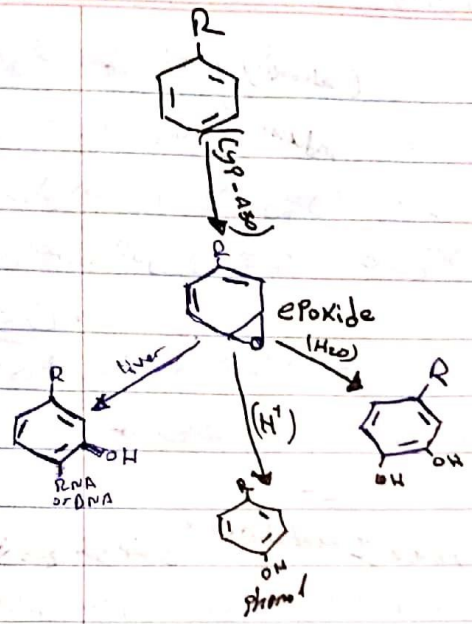
والـ Epoxide لديها ثلاث حالات:

- اما يتبلك في RNA والـ DNA والريبوسوم Ribosome ويصير Toxic

- اما يعطيه هيدروجين ويصير معانا Phenol

- اما نضيف لها H_2O فيصير لديها هيدروكسيل الحلقة تزيد 2 فيصير Polar

واذا كل هذا ما تفعلش يدخل Phase II

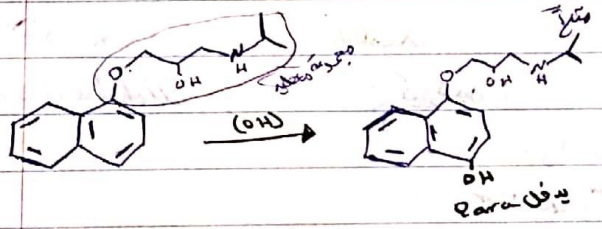


⑤ Substitution on aromatic ring

- قلنا اذا كان معانا مجموعة معطية ومجموعة ساحبة

- المجموعة المعطية تزيد الرنين وتزود oxidation وتقلل duration

- والمجموعة الساحبة تقلل الرنين وتقلل oxidation وتزيد duration

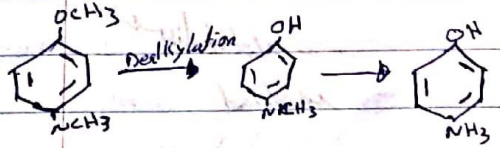


⑥ Dealkylation (مهم)

تعني اي كربون مجموعة مرتبطة O او N او S تشيلها ونحط مكانها (H) هيدروجين

مثلاً لو فيه OCH_3 تصير OH ويصير Polar ويخرج

يعني عندما تشيل الكربون تزيد الـ Polar حق الدواء

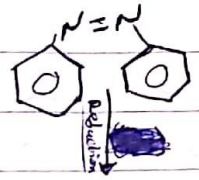


مثال آخر:

لو فيه معك حلقة بنزين مرتبطة OCH_3 وايضاً مرتبطة NCH_3 فتشوف هذا اكثر سالبية طبعاً الأكسجين سالبية الـ (O) اكثر سالبية من الـ (N) وما دام والسالبة حولاه) عالية فكم يروح فك OCH_3 تصير OH فتصبح حلقة البنزين مرتبطة OH وايضاً مرتبطة NCH_3 مباشرة فراجع قلق راح الى الكلية ورجع يعني ما خرجش في اي حالة تشيل CH_3 الموجودة حول N فتصبح الحلقة مرتبطة OH و NH_2 فتصبح Polar ويخرج

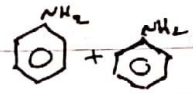
② Reduction

- اختزال يعني اضافة H او نزيل O هاذا الاختزال



- اول فعل اختزال نضيف H_2O فيصبح معان حلقة بنزين مرتبطة NH_2 وثانية مرتبطة NH_2

اذاً هاذي الطريقة كيف Reduction



* واحياناً يكون معان نختزلها الى aldehydes الكحول alcohol

عن الكحول اكثر Polarity

- واحياناً يكون هي حمض والحمض حاطها مائل عليه نختزلها الى abdehydes فنتخلص من حقة السميع واحد جوى كحول ونتخلص من حقة السميع.

③ hydrolysis :

عندنا نوعين منها

① Ester hydrolysis
② Amide hydrolysis.

① Ester hydrolysis

- Catalyzed be (Esterases)

- الاستر الماجة حقوه عالية فيكون سالب وموجب

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_3$

وعندما اضيف hydrolysis يعني نضيف ماء H_2O

(H_2O)

قل H موجبة والـ OH سالبة فتجي الـ OH الكربونة والـ H مع الاكسجين (O)

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}OH + HO-CH_3$

حمض — كحول

فتحصل على حمض + كحول

وهاذا يكون افراجة سريعة fast

② Amide hydrolysis :

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_3$

amide

$\downarrow H_2O$

$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + H_2N-CH_3$

حمض — امين

slow بطيء

عندما نسحب سالب وموجب فيقوم الزوج بطيل الكترون فيصبح دبل فيصبح الهيدروجين قلت قيمة صعب انفوبكس فيأخذ وقت حتى يكسر فيرجع سالب وموجب وعندما نضيف ماء H_2O قل وح الـ OH ترتبط مع الكربونة والـ H ترتبط مع N فتحصل على حمض + امين ويكون افراجة slow بطيء.

* لو نريد نتخلص من الماء ونخليه يخرج بطيء

- نحوله من amide الى ester
- او نستبدل المجموعة المعطية بمجموعة ساحبة
- او نحول الماء aliphatic الى aromatic
- اذا كان جوا (NOS) كبريتا صغيرة اعلاها مستقرة

(5) الآن نبدأ شرح المادة من بداية Metabolism

Xenobiotics يعني أي مادة غريبة أي جسم حتى الدواء يعتبر مركب غريب أي كيميائي

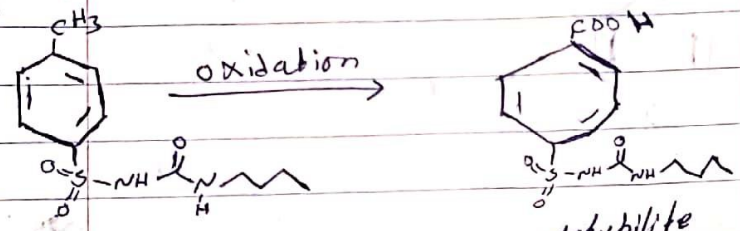
Xenobiotics are excreted either unchanged

ويخرج الى الكلى ويحدث له اخراج وعشرها Metabolism فإما يحدث له high Polar يعني unchanged ويكون الدواء unchanged يصير عدا على الكبد.

- Metabolism may cause other effects:

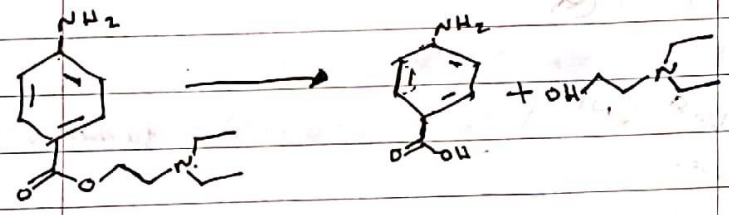
① active ⟷ inactive

(A)



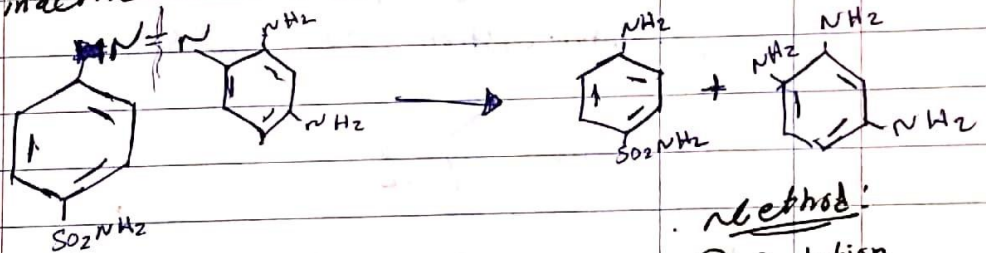
Method:
① oxidation
② enzymes (CyP.450)
③ Metabilite (COOH) الناتج

(B)



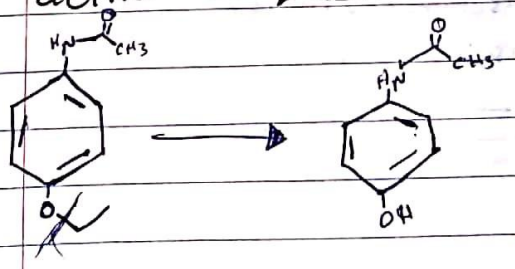
Method
① Hydrolysis
② enzymes (Esterase)
③ Metabilite (OH)

② inactive ⟶ active



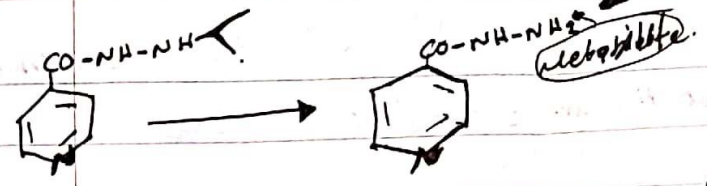
Method:
① Redution
② enzymes (NADPH)
③ Metabilite (NH2)

③ active ⟶ active



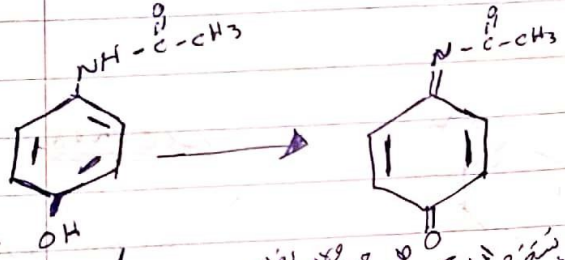
Method
① oxidation (Dealkylation)
② enzymes (CyP-450)
③ Metabilite (OH)

① active ⟶ more active



Method
① Oxidation (Dealkylation)
② enzyme (cyp - 450)
③ Metabolite (NH_2)

⑤ active ⟶ toxic



Paracetamol

Method
① Oxidation
② (cyp - 450)
③ metabilite

الزيادات المحدودة تسمح وتستخدم لدرجات الحرارة العادية والضغط العادي

ال Paracetamol وهو (1) الجزيء المائي 2 جرام ولو استخدمت جرعة وهذي مائية كاجرام

وعندما الكبد يستون هادي الكمية من الدواء جوه باخذ (H) من N وايضا ياخذ (H) من O

فيحصل دمير لبعض خلايا الكبد

الريبوسوم Ribosome ولا DNA و RNA

وهادا سام على الجسم كا نفوذ نوع بروتينات

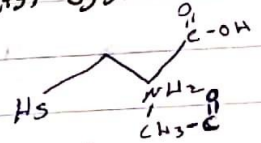
فيسمى Quinone

فيبدا خلال 24 ساعة الكبد يشتغل بفعل السفر وبجرين Microses

وبجرين الكبد عليه ضغط دموي بشرايين حتى و بجرين القلب (heart)

كبيرة جدا في الكبد Paracetamol بكمية

N-acetyl-Cystien



Paracetamol دوايا شاهية فيطل مفعول

يدوح بروتينات في ذرة الكربون حقا

يعني يستعرض (used)

① antidote of Paracetamol - toxicity
② Mecolytic مذيب للبلغم
③ infertility عقم للرجال

* Sites of drug metabolism.

① in liver [Hepatic] — هادا معروف وقد شرحته

② Extra-Hepatic خارج الكبد
في intestinal & Kidney & lung
بكمية قليلة جداً

- مثل: في أدوية مثل حبوب منع الحمل يحصل امتصاص عن طريق الكبتيريا.
وفيه معاها مضادات حيوية واسعة الطيف بتقتل البكتيريا.

مثلاً: في بنت بتستخدم حبوب منع الحمل
عندما توصل الجرعة حبوب منع الحمل الى الكبد يحدث لها metabolism
فما يقدر يعالج Phase I وهاد في Phase II تدخل high lipid
يقوم الكبد في Phase II بربطها مع glucuronic acid فيصبح الدواء مستحوذ
ويرجعه او يخرجه الى intestinal لامعاء عشان يتم اخراجه عبر البراز الاجابة
وعندما يوصل الى الامعاء فيه معاه بكتيريا طبيعية (Normal Flora)
تعمل على تحرير التحته من الدواء فيحدث لدواء reabsorption اعادة امتصاص
وهاكذا وفي كل reabsorption يفقد الدواء من جرعته كمية قليلة
ويستمر الدواء هاكذا لمدة 24 ساعة حتى تنتهي جرعته تدريجياً.

هاكذا البنت التي بتستخدم حبوب منع الحمل وراح تستخدم
مضادات حيوية واسعة الطيف هاذا المضاد الحيوي راح يقتل البكتيريا
(Normal Flora) وعندما تموت هاذي البكتيريا الطبيعية اللي بتحدث لحبوب منع الحمل
تخرج عبر البراز كان مافيش البكتيريا الطبيعية تحرر المتحاتات الناتجة
من Phase II وذالك لا يحدث reabsorption للدواء وذالك يخرج فتحمل المرة مفعوووم

مثال اخر: الـ Premarin (هادي حبوب منع الحمل بتستخدم فموياً)
active → inactive يتحول من
عن طريق انزيم (bacterial sulfatase)
وبالتالي يعمل تنشيط والذي كمان بينشط هي الـ bacterial
وعندما تستخدم المرة مضاد حيوي واسع الطيف
يقتل البكتيريا، ويحصل تقص التركيز حق Premarin
ويحصل حمل مفعوووم

* خلق الله صحابه وتعالى في الكبد حبيبات وفيه (Cyp-450)
فعملية الاكسدة لا تتم في الخلية الا باختزال.
فتعالى الـ Cyp-450 حبيبة NADPH
Cyp-450 يعمل اكسدة
NADPH يعمل اختزال.

مفعوووم

Phase II Reactions.

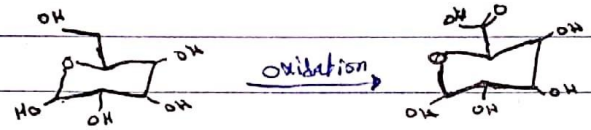
- الدواء لما يكون في Phase II يكون

1. More Polar
2. More soluble
3. Readily excretable
4. Biologically inactive
5. Non-toxic

* وعندما الدواء يعدي Phase I ويدخل Phase II فيحدث التالي:

1. Conjugation with Glucuronic acid.
2. // // Sulphate.
3. // // amino acids.
4. // // glutathione.
5. Acetylation.
6. Methylation.

* ~~[illegible]~~ بين الفرق بين Glucuronic acid و Glucose



D-Glucose

يحدث اكسدة لـ glucose وتتحول كحول الى كربوكسيلك اسيد

- الكثر طريقة في Phase II هي Glucuronic acid

مثلاً

الشخص الذي يتسمم بـ Paracetamol/ لو اخذة بسمية عالية مش قلنا انهو يتحمر بسرعة والدالة اذا الشخص ما عندش سكر اعطية مغذية على اساس اساعد الكبد انهي تعمل conjugation with glucuronic acid.

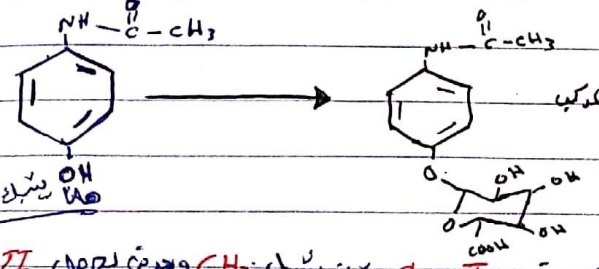
يعني ينفع ان تعطي الشخص المتسمم مغذيات سكر حتى توفر السكر لكبده عالية وتخلي الكبد تخرج السعار

وعندما Glucuronic acid يشتبك في الدواء يصبح السمية ~~[illegible]~~.

* Types of Glucuronides: (الدوال الحمضية) (C-N-O-S)

1- O - Glucuronides

[A]- Ether Glucuronides: [Alcohols/Phenols]



- عندما الدواء يدخل Phase II ويجي Glucuronic acid يشتبك في الـ [Ether] فيجي HO من السكر يرتبط مع H من المركب فيشيل ماء H_2O ويرتبط بروابط تساهمية

- لو كان لدواء OCH3 وعندما يدخل Phase II

~~[illegible]~~ يشتبك الـ Glucuronide

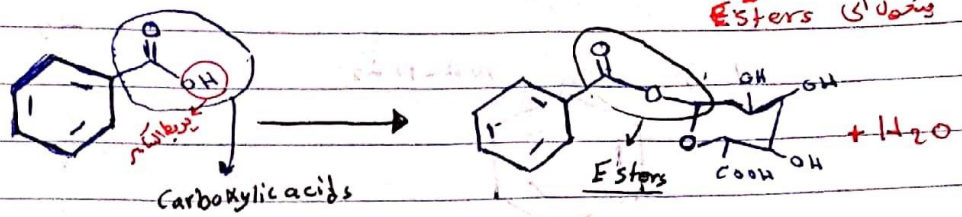
Phase II ويدخل CH3 عشان يشيل Phase I ولذا الدواء لازم الدواء يدخل

للي يصلح السكر بيه 2 يشتبك في الكربون 8

- لا يتم السكر الى باخذ هاد وما يتم ربط السكر الى باخذ H من الـ S, N, O معا. معلوم

③ - Acyl glucuronides [Aliphatic & aromatic carboxylic acids]

Esters يتحول الى

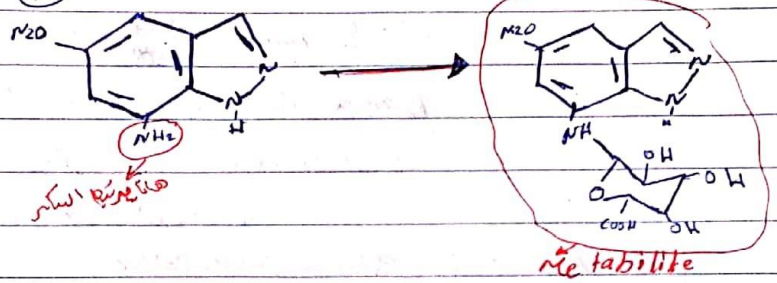


Method :
1- Conjugation
2- glucuronic acid
3- Metabilite الناتج

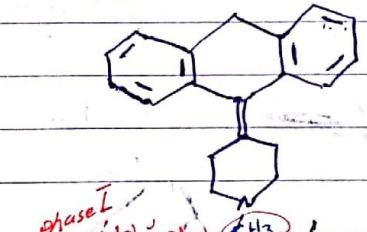
2 - N- Glucuronides :

For aromatic Amines & alkyl amines & amides
For Non-Aromatic Nitrogenous heterocycles.

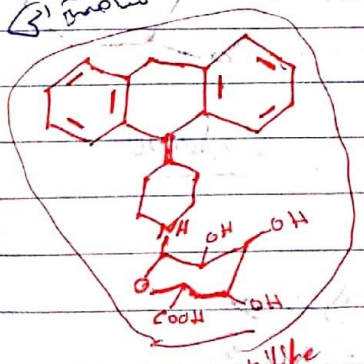
(A)



(B)



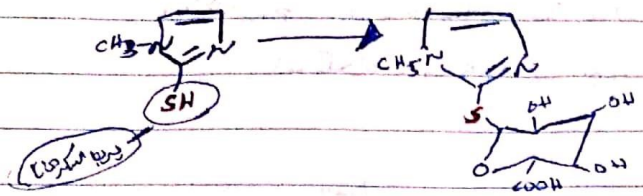
- في هذه الحالة لا يدخل Phase II لأن السكر مايعرف يرتبط فيها ولذا الـ Dealkylation يحدث Phase I يرجع CH3 ويبدل ويضيف ذلك يدخل Phase II ويحصل له Glucuronides



الناتج Metabilite

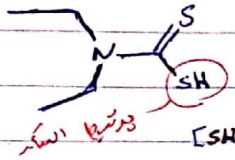
3- S-Glucuronides [SH]

(A)



* اول ما يدخل الدواء phaseII ولديه مجموعة [SH]
يرتبط الـ glucuronic ويتكون ماء H_2O
ويتم اخراج الدواء مضفور

(B)

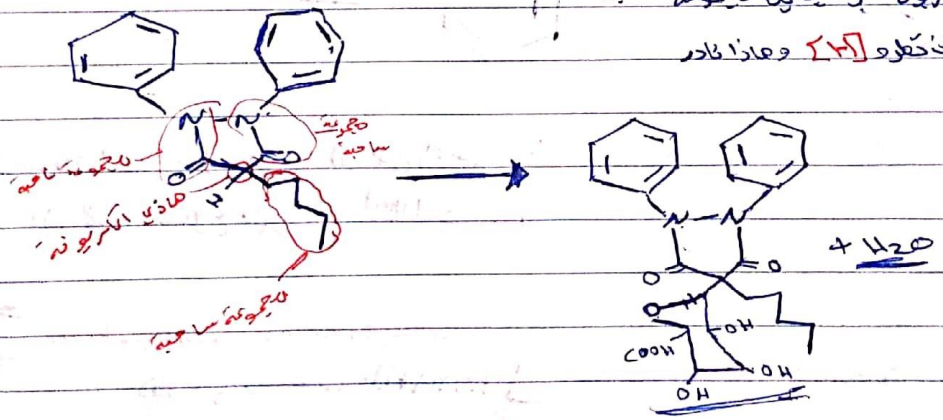


- يليه افضل يدخل glucuronic على [S=] او يدخل على [SH] كافضل [SH]
- واليهم افضل يدخل على [S-S] او يدخل على [SH] كافضل SH

(C) ولوقيت معك S-S ابعكسها واعتزلها في phaseI ويعيدها دخلها phaseI مضفور

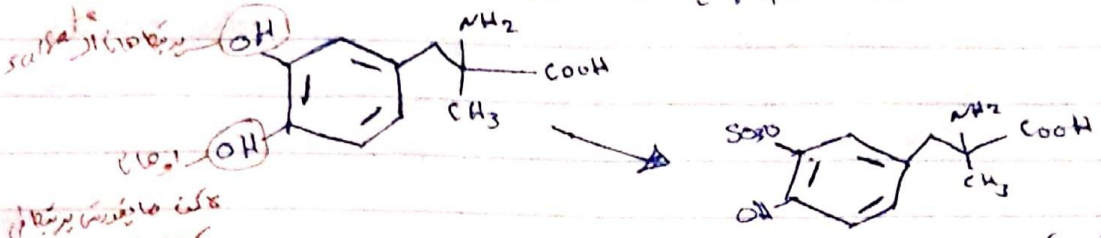
4- C-Glucuronides

- وهادي حالة نادرة جدا يعني نادرا ما تدخل على الكربون
- متى تدخل على الكربون اذا جاية مجموعة مساعدة
تستطيع الكربونة تخطفو [H] وهادا نادر



ثانياً Sulfate Conjugation

ارتباط على [OH-NH] يبتر b
يحولها (ودود) فتكون حقه الدوائية عالية ويعتمد على
ان تكون OH حتى حمض يعني تكون لحمض



يرتبط الكبريت
تكون ما يفرزش بريتقالي
مكانيش في نفس الوقت
اذا ارتبطت بمكان ما عاد
وما خرجتش الدواء
يروح يرتبط في المكان
الثاني

يقوم الكبد باضافة SO_3 للدواء ويخرج الماء في Stoll

ثالثاً Amino Acids Conjugation

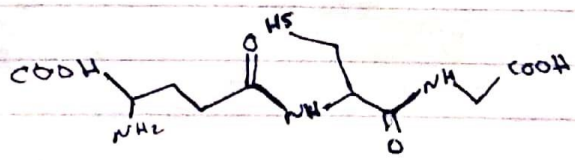
الـ amino acids يكون بروتين ويستطيع الكبد ~~ا~~ ربطه لوحده [يسمى] ياخذ amino acid في جسمه
ويبتكه مع السم وخرجه

- من هي الاحماض الامينية اللي اوجودها تستطيع تعمل تبتك مع السم [Glycine & Glytamine]
- ويعتمد شغلة في Phase II على الاحماض اللي [COOH]

- يعني لو فيه معك حمض تستطيع تظيف له حمض اميني بدل
- لو فيه معك حمض تستطيع تظيف له Sulfat. بدل

رابعاً Glutathione Conjugation

[Tripeptide عبارة عن glutamyl cysteinyl glycine]



- يتكون بالكبد في الجسم يتحول من

يعني يحمي Glutathion (SH) من الـ free radical حق الاكسجين
يكسر SH الى =S

Glutathion [=S]

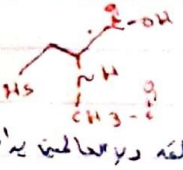
والذي يرجعه الى الحالة اختزلي

Glucose 6-Phosphatase dehydrogenase [G6PD] - ~~ك~~ الخلل الذي عنده نقص في هذا الانزيم

يتحول Glutathion [SH] الى Glutathion [=S] وطبعاً ما يرجع

يروح الـ free radical للـ RBC

هذا يشبه
N-acetyl-cystion

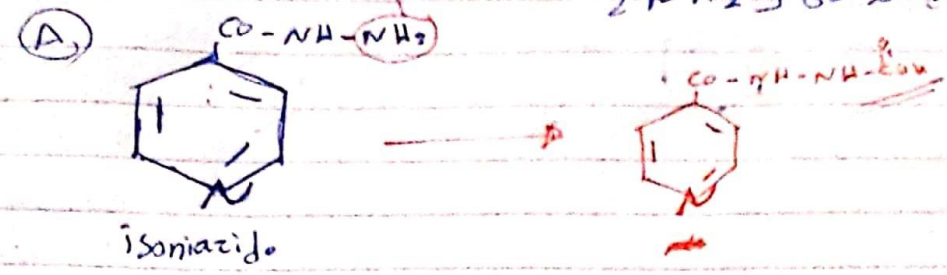


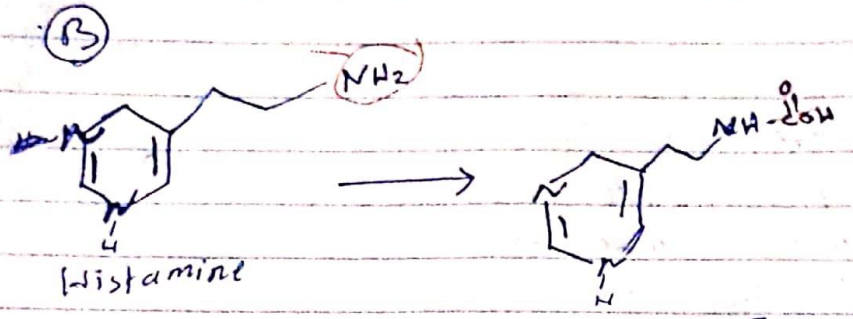
فائدته دوائياً انه يرفع هذا

Acetylation

* خامساً :

يتم acetylation لأي مركب يحتوي على NH_2



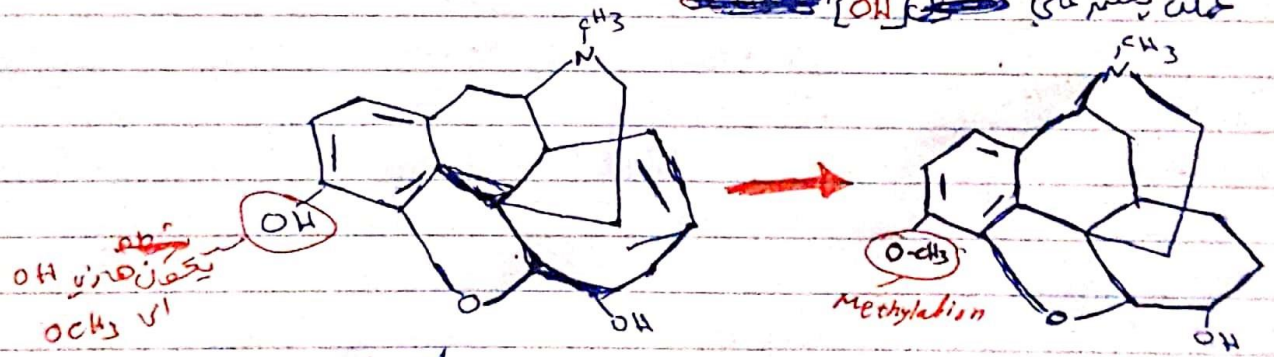


* عندما يكون Histamine حساسية
وعندما اكتيه يزيد يخفف Histamine
يضيف له acetylation
يعني حول الدواء من Polar → less Polar حتى يخفف من السمية

Methylation

* سادساً :

عملية يتم على OH



يعني يتحول high Polar → less Polar

* بتوفيق *

* هلال حمود زيدان
* رامز عبدالواحد سكران